临床研究

经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症安全性和有效性的影响因素

马晓冰[1,2],令狐恩强[1],李惠凯[1],翟亚奇[1],柴宁莉[1],彭丽华[1],王向东[1],杜 红[1],孟江云[1],王红斌[1],朱 静[1],郭明洲[1],王潇潇[1],卢忠生[1]

[1]解放军总医院消化科,北京 100853;[2]火箭军总医院消化科,北京 100088

摘要:目的 通过大样本临床资料,筛选出的经口内镜下肌切开术(POEM)治疗贲门失弛缓症的术安全性和有效性的影响因素。**方法** 分析2010年12月~2015年12月在我院成功接受POEM治疗的439例贲门失弛缓症患者的临床资料,包括患者一般情况、手术时长、隧道开口方式、肌切开方式、并发症发生、术后随访等资料。**结果** 439例患者总体并发症发生率28.7%(126/439)。中位随访时间6个月(1月~48月),症状缓解率94.5%(344/364),术前Eckardt评分 *vs* 术后Eckardt评分6.7±1.5(2~10) *vs* 1.2±1.1(0~5)(P<0.05)。通过Logistic回归分析,手术年度(以2015年为参照,2011年之前OR=9.454,95% CI 为2.499~35.76;2012年OR=2.177,95% CI为0.794~5.974;2013年OR=3.975,95% CI为1.904~8.298;2014年OR=1.079,95% CI为0.601~1.940)、隧道开口方式(以纵行开口为参照,倒T型开口OR=0.369,95% CI为0.165~0.824;横行开口OR=0.456,95% CI为0.242~0.859)是并发症发生的影响因素,肌切开方式(以眼镜式为参照,渐进全层肌切开OR=0.363,95% CI为0.059~2.250;内环肌切开OR=2.137,95% CI为0.440~10.378;内环肌切开+球囊塑形OR=4.385,95% CI为0.820~23.438;全层肌切开复发率为0)是复发的影响因素。**结论** 随年度推移并发症发生风险逐渐减小,在3种隧道开口方式中倒T型开口对并发症的控制作用最优。综合复发、手术时长等因素,渐进全层肌切开较其他肌切开方式表现更为突出。

关键词:经口内镜下肌切开术;贲门失弛缓症;安全性;有效性

Factors affecting the safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy for achalasia

MA Xiaobing[1, 2], LINGHU Enqiang[1], LI Huikai[1], ZHAI Yaqi[1], CHAI Ningli[1], PENG Lihua[1], WANG Xiangdong[1], DU Hong[1], MENG Jiangyun[1], WANG Hongbin[1], ZHU Jing[1], GUO Mingzhou[1], WANG Xiaoxiao[1], LU Zhongsheng[1]

[1]Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; [2]Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital of the Rocket Forces, Beijing 100088, China

Abstract: Objective To identify the factors that affect the safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) for treatment of achalasia. **Methods** Data of consecutive patients undergoing POEM for confirmed achalasia between December, 2010 and December, 2015 were collected, including the procedure time, approach of tunnel entry incision, approach of myotomy, complications and follow-up data. **Results** Among the total of 439 patients enrolled, the overall complication rate was 28.7% (126/439). Treatment success (Eckardt score≤3) was achieved in 94.5% of 364 patients followed up for a median of 6 months (1-48 months), and the mean score was reduced significantly from 6.7±1.5 before treatment to 1.2±1.1 after the treatment (P<0.05). Logistic regression revealed that the year when POEM was performed and the approach of entry incision were two significant factors contributing to complications: with the year 2015 as the reference, the odds ratio (OR) was 9.454 (95% CI: 2.499-35.76) for the years before 2011, 2.177 (95% CI: 0.794-5.974) for 2012, 3.975 (95% CI: 1.904-8.298) for 2013, and 1.079 (95% CI: 0.601-1.940) for 2014; with the longitudinal entry incision as the reference, the OR was 0.369 (95% CI: 0.165-0.824) for inverted T entry incision and 0.456 (95%CI: 0.242-0.859) for transverse entry incision. The approach of myotomy was the significantly associated with symptomatic relapse: with full-thickness myotomy combined with indwelling an anti-reflux belt as the reference, the OR was 0.363 (95% CI: 0.059-2.250) for gradual full-thickness myotomy, 2.137 (95% CI: 0.440-10.378) for circular muscle myotomy, and 4.385 (95% CI: 0.820-23.438) for circular muscle myotomy in combination with balloon shaping; the recurrence rate was 0 with a full-thickness myotomy. **Conclusion** The complication rates of POEM appears to decrease over time, and an inverted T entry incision is the best choice for controlling the complications. Gradual full-thickness myotomy is an excellent approach for treatment of achalasia in terms of the relapse rate, procedure time and the incidence of reflux esophagitis.

Key words: peroral endoscopic myotomy; achalasia; safety; efficacy

收稿日期:2016-03-07

基金项目:中国人民解放军总医院优势技术基金(YS201404)

作者简介:马晓冰,在读硕士研究生,主治医师,E-mail: good_robot@163.com

通信作者:令狐恩强,教授,主任医师,博士生导师,E-mail: linghuenqiang@vip.sina.com

贲门失弛缓症(achalasia, AC)是一种罕见的以食管体部蠕动丧失和食管下括约肌(1ower esophageal sphincter, LES)松弛障碍为特征的食管动力性疾病,发病率在成年人中约为每年0.3~1.63/10万[1-4],16岁以下少年儿童中的发病率在每年0.18/10万[5]。主要的临床

表现包括吞咽困难、反食、胸痛和/或体重下降[6]。该病病因尚不完全明确，近期的研究表明，感染和自身免疫因素可能造成食管肌间神经丛内的抑制性节后神经变性，一氧化氮作为其神经递质也受到以上因素的影响[7]，继而造成食管动力障碍。因此AC的治疗以破坏、扩张或松弛食管下括约肌为主要目的。2009年，Inoue等[8]首次报道了经口内镜粘膜下肌切开术治疗AC的临床研究，并于2010年将该技术正式命名为(peroral endoscopic myotomy, POEM)[9]。5年来，POEM术治疗贲门失弛缓症得到了逐步推广，取得了理想的治疗效果，并有望成为AC的首选根治性治疗方法。国内外已有多家医疗机构发表了该技术治疗AC的报道[10-14]。但关于POEM术安全性和有效性的影响因素分析目前未见报道。我中心自2010年12月开展AC的POEM术治疗后已完成近500例，本文旨在通过大样本临床资料，筛选出潜在的POEM术安全性和有效性的影响因素，以期对POEM术的开展提供经验借鉴。

1 资料和方法

1.1 资料

回顾性研究2010年12月~2015年12月在中国人民解放军总医院成功接受POEM术治疗的439例贲门失弛缓症患者。患者均存在贲门失弛缓症典型症状，术前均进行上消化道钡餐造影、食管测压以及电子胃镜检查明确诊断，且有完整详实的住院病历资料以及真实详细的联系方式。排除标准：(1)粘膜下严重黏连导致隧道无法建立，POEM失败者；(2)既往接受过外科Heller术或接受过POEM术治疗的AC复发患者。术前患者均签署了书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术器械 Olympus 260或290主机，ERBE ICC200主机，Olympus GIT-Q260J治疗胃镜，透明帽(4 mm长)，内镜下注射针(INJ1-A1, Germany)、IT刀(KD-611L, Olympus)、HOOK刀(KD-620LR, Olympus)、Dual刀(KD650-Q, Olympus)、三角刀(KD-640L, Olympus)、电凝钳(FD-410LR, Olympus)、止血夹(HX-610-135, Olympus; ResolutionClip, Boston Scientific)等。

1.2.2 操作步骤 (1)手术前准备 术前患者常规禁食48 h，手术当日麻醉前需先行内镜下检查，观察食管内清洁情况，必要时进行冲洗清洁；(2)麻醉方式及体位：患者气管插管静脉全麻，呼吸机辅助呼吸，采用仰卧右肩抬高位；(3)隧道建立：于食管后壁或选择较平直的一侧管壁设计隧道。通常在食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)以上10 cm处开口，隧道远端达EGJ下方2~3 cm。对常规开口部位食管扭曲、合并半月形结构或形成憩室的患者可采用短隧道(开口距EGJ 7 cm左右)[15]。确定隧道开口位置后进行粘膜下注射，水垫形成后电切建立隧道开口。传统隧道开口为纵行，沿食管长轴方向切开粘膜约1.5 cm，2010年令狐恩强教授首创横开口法，即横行切开粘膜约1.5 cm建立隧道开口，并发表报道[16]。2013年令狐恩强教授在横开口基础上再次创新，建立倒T型隧道开口，做法是先横切0.5~0.8 cm，后在横开口肛侧缘纵切约1.0 cm。镜身进入开口后由口侧至肛侧逐步粘膜下注射、分离粘膜下组织，建立完整隧道；(4)肌层切开：隧道成功建立后，从EGJ口侧5~7 cm至其下方2 cm切开食管固有肌层，如采用短隧道，则肌切开起始处距隧道开口应保留2 cm距离。我中心除了国内外 学者目前常用的单纯内环肌切开和单纯全层肌切开方式外，又设计了另外3种肌切开方式[17-19]：①内环肌切开+2 cm球囊扩张塑形术：即在常规切开内环肌后，内镜退出隧道，经内镜将最大直径2 cm的球囊定位于贲门处，完全扩张球囊，起到牵拉延长内环肌断端距离的目的；②眼镜式括约肌离断术：在内环肌完全切开的基础上，分别在齿状线上下全层切开纵行肌，于齿状线位置保留1 cm左右纵行肌，以期其能起到防反流作用；③渐进全层肌切开术：EGJ上方肌切开起始部位切开部分内环肌，至贲门上方逐渐切开内环肌全层，由于贲门处内环肌明显增厚，与纵行肌不易分离，此处进行全层肌切开；(5)隧道口封闭：肌切开完成后，镜身退出隧道腔，观察粘膜层是否完整，金属夹由肛侧至口侧依次纵行夹闭隧道开口(图1)。

1.2.3 术后处置 术后常规禁食禁水72 h，清流饮食1周，之后过渡到半流食1周，然后恢复正常饮食。术后予静脉滴注头孢曲松钠舒巴坦钠(3.0 g 12 h/次)，或左氧氟沙星钠氯化钠注射液(0.3 g 1次/d)抗感染3~5 d，同时静脉滴注埃索美拉唑钠(40 mg 12 h/次)抑酸7 d，后质子泵抑制剂(PPI)改为口服1个月。

1.3 观察指标与定义

将患者年龄、性别、既往内镜下AC治疗史(肉毒素注射、球囊/探条/暂时性食管支架扩张治疗、肉毒素注射+扩张治疗)、术前病程、手术年度、内镜下Ling分型[20]、手术时长、隧道开口方式、肌切开方式、术野变化(黏连、瘢痕)作为纳入研究的因素。并发症的观察包括气体相关并发症(气胸、气腹、纵膈积气、皮下积气)、手术相关不良事件(粘膜穿孔、贲门撕裂、菌血症、隧道内感染、迟发出血)、反流性食管炎。术后通过门诊复诊及电话随访方式获得患者Eckardt评分，以Eckardt评分≤3分为症状学缓解，>3分为症状学复发。对于未至门诊复诊、拒绝电话随访或电话号码变更失去联系等情况随访失败者归为失访。

1.4 统计学分析

使用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析，非正

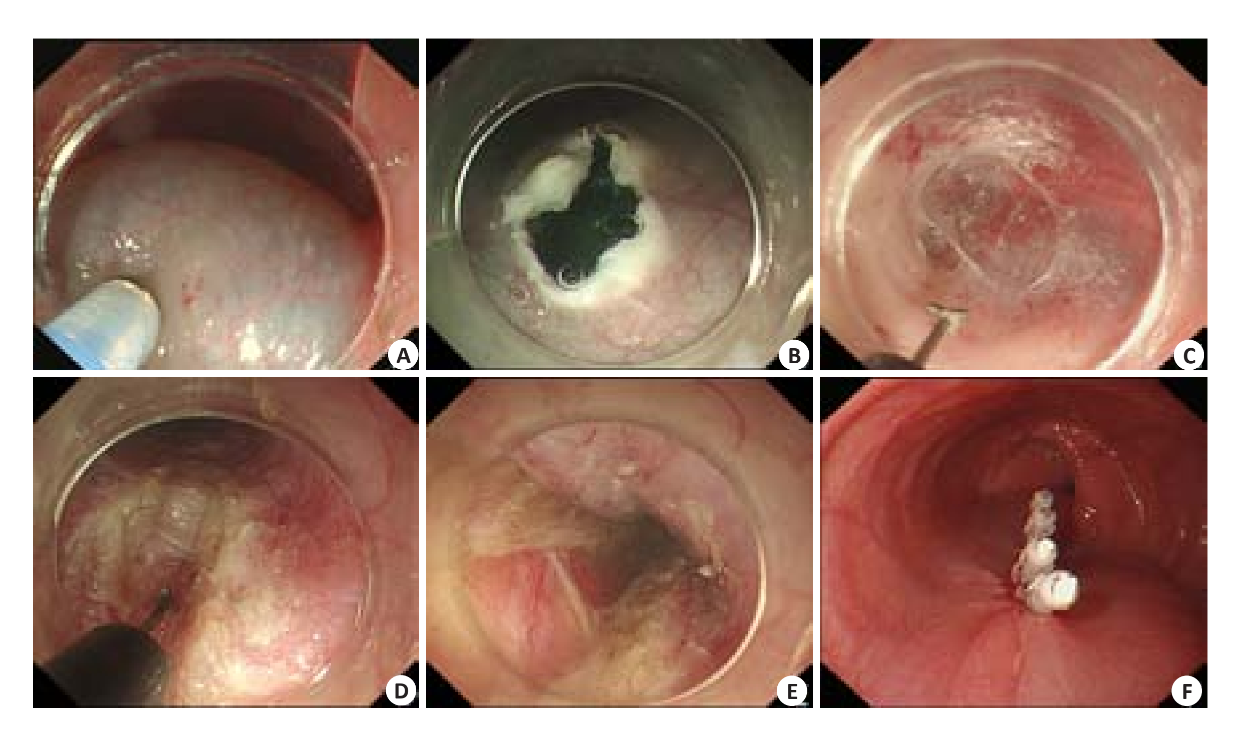


图1 倒T型开口渐进全层肌切开POEM术操作步骤

Fig.1 Procedure of peroral endoscopic myotomy (POEM) with the inverted T entry incision and gradual full-thickness myotomy. *A*: Injection of 6-7 mL glycerin fructose and methylene blue mixture into submucosa on the back wall of the esophagus about 10 cm proximal to the EGJ; *B*: Following a transverse entry incision of 0.5-0.8 cm, a 1.0 cm longitudinal entry incision was made on the far end of the transverse entry incision; *C*: Creation of a submucosal tunnel about 12 cm in length 2-3 cm distal to the EGJ with submucosal dissection technique; *D*, *E*: Circular muscle fibers were incised stepwise using a triangle-tip knife or hybrid knife for a mean length of 5-7 cm proximal to the EGJ, followed by incision of the full-thickness muscle fibers of the cardiac region; *F*: Endoscopic clip closure of the mucosal incision.

态分布数据采用中位数(P25,P75)描述,正态分布数据采用均数±标准差(最小值~最大值)表示。正态分布计量数据采用*t*检验或方差分析,非正态分布计量资料采用秩和检验。计数资料率的比较采用χ^2检验。对影响POEM术安全性及有效性的多因素分析采用Logistic回归模型统计。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果

439例患者的一般资料见表1。发生并发症人数共计126人,发生率28.7%(126/439),部分患者合并一种以上并发症。并发症按照特征可大致分为3类:气体相关并发症、手术相关不良事件、反流性食管炎。

发生气体相关并发症人数共计56例,发生率12.8%(56/439)。部分患者合并一种以上气体相关并发症且/或一种气体相关并发症存在于一个部位以上。其中纵膈积气11例,皮下积气29例(颈部19例,胸部13例,锁骨上窝3例,腹壁3例,腋窝1例,腹股沟1例),气胸4例(左侧3例,右侧1例),气腹31例。手术相关不良事件共计24例,发生率5.5%(24/439):粘膜穿孔13例(食道2例、贲门部11例),贲门撕裂4例,菌血症3例,隧道内感染1例,迟发出血3例。

所有患者术后1周常规复查胃镜,无异常者正常出院。术后来院复查胃镜患者共计226人,内镜随诊时间为POEM术后1月~48月,中位随诊时间4月。患者术后进行胃镜复查1~5次不等,胃镜下明确诊断反流性食管炎62人,发生率27.4%(62/226)。根据反流性食管炎洛杉矶(Los Angeles, LA)分类统计如下:LA~A级35人,LA~B级23人,LA~C级3人,LA~D级1人(多次复查以最重一次记)。

439名患者中,有364人成功随访,75人失访,失访率17%(75/439)。随访时间为POEM术后1月~48月,中位随访时间6个月。患者术前Eckardt评分6.7±1.5(2~10)分,术后Eckardt评分1.2±1.1(0~5)分。术前术后Eckardt评分差异有统计学意义($P<0.05$)。至2015年12月随访患者中术后症状缓解344人,症状学复发20人,症状缓解率94.5%(344/364)。20例复发患者中,有2例(复发时间分别为术后3月、11月)于复发后再次就诊于我院复查胃镜及食管测压检查,镜下表现证实术后复发,测压检查虽为异常但仍优于术前指标。1例追加球囊扩张治疗,1例追加贲门支架置入治疗;其余18复发患者随诊时虽症状较前加重,Eckardt评分>3分,但仍优于POEM术前,均未追加治疗。

2.2 安全性和有效性多因素Logistic回归分析结果

按照$\alpha_{入}=0.05$,$\alpha_{出}=0.10$的水准,拟合Logistic回归分析模型。

表1 患者一般资料表

Tab.1 Clinical data of the 439 patients

Item	
Patient (case)	439
Age (median, year)	47（13-77）
Male/Female	204/235
Prior endoscopic treatment	
BTI/Dilatation/BTI+Dilatation/None	38/65/8/328
Duration of symptoms (median, month)	48（1-528）
Follow-up time (median, month)	6（1-48）
Year of POEM	
2010/2011/2012/2013/2014/2015	2/10/64/108/136/119
Ling type	
Ⅰ/Ⅱa/Ⅱb/Ⅱc/Ⅲ	151/129/78/66/15
Procedure time (min)	43±17.5（17-132）
Approach of entry incision	
Longitudinal/Transverse/Inverted T	115/114/210
Approach of myotomy	
Circular muscle myotomy	97
Full-thickness myotomy	43
Circular muscle myotomy in combination with balloon shaping	31
Full-thickness myotomy in combination with indwelling an anti-reflux belt	40
Gradual full-thickness myotomy	228
Procedure area change	
Scar/Synechia	4/16

BTI: Botulinum toxin injection.

对于并发症的Logistic回归模型拟合结果见表2，手术年度和隧道开口方式进入模型，结果显示：2010、2011年度手术的总并发症发生率是2015年度的9.454倍，2012年度手术的并发症发生率是2015年度的2.177倍，2013年度手术的并发症发生率是2015年度的3.975倍，2014年度手术的并发症发生率是2015年度的1.079倍；倒T开口的手术并发症的发生率是纵形的0.369倍，横行开口的手术并发症的发生率是纵行的0.456倍。

对于复发的Logistic回归模型拟合结果见表3，仅肌切开方式进入logistic回归模型，结果显示：全层肌切开的复发率为0，渐进全层肌切开的复发率是眼镜式的0.363倍，内环肌切开的复发率是眼镜式的2.137倍，内环肌切开+球囊塑形的复发率是眼镜式的4.385倍。

3 讨论

经口内镜下肌切开术（POEM）是一种近年来新兴的治疗食管动力障碍性疾病的内镜下治疗方法，与目前的金标准治疗方法—外科Heller术相比，其微创性、优越的近期疗效和安全性被广泛认可，有良好的应用前景，成为AC治疗的新选择。结合近年来发表的一些临床研究来看[9-14]，POEM的操作成功率94%~100%，术后有效率82%~100%，术后不良事件发生率为0%~7%，术后反流性食管炎发生率为6%~59%，这与我中心的数据相似。另外，近期由POEM命名人Inoue等[21]发表的一项大样本单中心研究显示，500名成功实施POEM术的AC患者，其术后2月、术后1~2年，术后3年的有效率分别为91.3%，91%、88.5%，并发症（包括气体相关并发症、出血、粘膜穿孔、感染、血肿、胸腔积液）发生率为3.2%，术后2月，1~2年、3年时内镜复查诊断反流性食管炎的发生率分别为64.7%（268/414），59.2%（113/191），56.3%（9/16）。

表2 并发症的Logistic回归分析结果

Tab.2 Logistic regression results of complication

Factor	*B* value	*SE*	Wald	*v*	*P*	OR（95% CI）
Constant term	-1.053	0.228	21.315	1	<0.001	0.349
Year of POEM			21.836	4	<0.001	
≤2011	2.246	0.679	10.952	1	0.001	9.454 (2.499, 35.761)
2012	0.778	0.515	2.283	1	0.131	2.177 (0.794, 5.974)
2013	1.380	0.375	13.507	1	<0.001	3.975 (1.904, 8.298)
2014	0.076	0.299	0.065	1	0.798	1.079 (0.601, 1.940)
2015						Reference1
Entry incision			7.535	2	0.023	
Inverted T	-0.998	0.411	5.909	1	0.015	0.369 (0.165, 0.824)
Transverse	-0.786	0.324	5.903	1	0.015	0.456 (0.242, 0.859)
Longitudinal						Reference1

本研究通过Logistic逐步回归法，筛选出手术年度和隧道开口方式为并发症发生的影响因素。可以看出

表3 复发的Logistic回归分析结果
Tab.3 Logistic regression results of relapse

Factor	*B* value	*SE*	Wald	*v*	*P*	OR（95% CI）
Constant term	-2.944	0.725	16.472	1	<0.001	0.053
Approach of myotomy			12.304	4	0.015	
Gradual full-thickness	-1.013	0.931	1.185	1	0.276	0.363 (0.059, 2.250)
Full-thickness	-18.258	6129.371	0	1	0.998	0 (0, -)
Circular muscle	0.760	0.806	0.888	1	0.346	2.137 (0.440, 10.378)
Circular muscle myotomy in combination with balloon shaping	1.478	0.855	2.987	1	0.084	4.385 (0.820, 23.438)
Full-thickness myotomy in combination with indwelling an anti-reflux belt	-	-	-	-	-	Reference1

随着时间的推移，POEM手术量增加，术者的操作熟练程度和内镜设备器械的进步，并发症的发生风险逐渐减小。这也印证了，POEM对术者内镜经验、操作精准度的要求极高。手术切口的选择亦影响并发症发生，根据统计数据显示，3种隧道开口中，横行开口在控制并发生症发生中表现优于传统的纵行开口，这与翟亚奇等的报道[22]结果一致。横行开口在控制并发症尤其是气体相关并发症发生中优于纵行开口的原因是，横行开口建立后由于其结构特点呈轻度外张状态，加上内镜镜身的重力作用，可使开口与镜身之间产生一定空隙，有利于术中向隧道内灌注的CO_2气体和液体排出，降低了隧道内的压力，而纵行开口由于其结构特征对镜身呈现一种包裹状态，因此不具备上述优点。隧道内高压状态容易促使隧道内气体通过肌纤维间隙进入纵膈或胸腔，从而增加气体相关并发症发生机率。但同样是由于形态特征决定，横行开口较纵行开口在术毕封闭隧道开口时操作难度增加，一旦开口未能完整封闭，食物唾液可能进入隧道内造成感染、甚至纵膈瘘的危险。倒T型开口在控制并发症方面在3种开口方法中最优，就形态而言，其将横开口和纵开口相结合，因此在功能上它结合了横开口和纵开口的优点[22-23]，开口与镜身有一定间隙，镜身易于进入，隧道内液体、气体容易流出，降低隧道内压，进而减少纵膈积气、气腹和术后感染风险，切口短，横向跨度较横开口小，肛侧呈纵行，易于封闭。

关于术后复发的Logistic回归分析结果显示肌切开方式是复发的影响因素。其中渐进全层肌切开和全层肌切开方式优于内环肌切开、眼镜式肌切开和球囊塑形式，原因与渐进全层肌切开和全层肌切开方式对贲门部LES切开深度较其他3种方式深有关。但根据统计结果显示，全层肌切开方式复发率为0，因此其在控制术后复发方面优于渐进全层肌切开。造成这种结果的原因可能是由于失访导致样本信息存在偏倚，在以后的研究中可以通过样本量的增加和失访的进一步控制弥补此项不足。另外对比渐进全层肌切开和全层肌切开方式在反流性食管炎发生率和手术时长方面的差异发现，渐进全层肌切开式的反流性食管炎发生率低于全层肌切开式（11.4%，26/228 *vs* 25.6%，11/43），差异有统计学意义（P=0.013）。两者手术时长对比，渐进全层肌切开较全层肌切开手术时间短（37.3±14.4 min *vs* 43.1±12.9 min），差异有统计学意义（P<0.05），这与令狐恩强等[19]的报道结论一致。综上所述，在控制术后复发、减少术后反流和缩短手术时长方面，渐进全层肌切开方式是最好的选择。

另外，本研究纳入的患者性别、年龄、病程、既往内镜下AC治疗史、Ling分型、粘膜下瘢痕黏连、手术时长，经统计均对POEM安全性和有效性无确切影响。由此可见，POEM术应用于临床5年来，随着技术水平及操作器械逐渐发展进步，对AC的适应症逐渐放宽，并成功用于治疗弥漫性食管痉挛、胡桃夹食管、Jackhammer食管[24-25]。对于生活质量受到影响的，明确诊断为贲门失弛缓症的患者均可接受POEM术治疗[26]。目前对于乙状结肠型AC患者、食管重度扩张、既往曾行外科Heller术、POEM术失败或术后复发者、既往接受过其他治疗者（如球囊扩张、肉毒素注射、支架治疗等）亦为POEM指征[27]。报道证实，POEM术成功实施的患者年龄范围为3~97岁[21, 28-32]，我中心接受POEM术患者年龄范围在13~77岁，因此年龄也已经不再是限制POEM术实施的主要因素。令狐恩强教授[20]根据AC患者内镜下食管壁形态特征提出的Ling分型，初衷是用于对POEM术适应症和禁忌症的探讨，最初认为LingⅠ型、LingⅡa型AC是POEM的适应症，LingⅡb型、LingⅡc型AC是POEM的相对适应症，LingⅢ型为禁忌症。随着POEM术在我中心的逐渐实践和发展，目前POEM术的开展已不再受到Ling分型的限制，但Ling分型仍对POEM术难度的预估有着精准的判断力。

综上所述，在安全性方面，手术年度和隧道开口方

式是两个独立的影响因素。随着时间推移,并发症发生率将逐渐下降。倒T形开口在控制并发症发生方面最优。肌切开方式是POEM有效性的影响因素,其中渐进全层肌切开方式在控制术后复发,减少术后反流和缩短手术时长方面优势突出。在今后的研究中,随着样本量的增加和随访时间的延长,数据资料逐步完善,我们会将更多的相关因素纳入进行更深入分析。

参考文献:

[1] Farrukh A, DeCaestecker J, Mayberry JF. An epidemiological study of achalasia among the south Asian population of Leicester, 1986-2005[J]. Dysphagia, 2008, 23(2): 161-4.

[2] Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study [J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(9): e256-61.

[3] Birgisson S, Richter JE. Achalasia in Iceland, 1952-2002: an epidemiologic study[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(8): 1855-60.

[4] Gennaro N, Portale G, Gallo C, et al. Esophageal achalasia in the Veneto region: epidemiology and treatment of achalasia [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(3): 423-8.

[5] Marlais M, Fishman JR, Fell JM, et al. UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study[J]. Arch Dis Child, 2011, 96(2): 192-4.

[6] Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia[J]. Lancet, 2014, 383(9911): 83-93.

[7] Roll GR, Rabl C, Ciovica R, et al. A controversy that has been tough to swallow: is the treatment of Achalasia now digested[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14 (Suppl 1): S33-45.

[8] Inoue H, Minami H, Satodate H, et a1. First clinical experience of submucosal endoscopic esophageal myotomy for esophageal achalasia with no skin incision[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69 (5): AB122.

[9] Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia[J]. Endoscopy, 2010, 42(4): 265-71.

[10] Familiari P, Gigante G, Marchese M, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: outcomes of the first 100 patients with short-term follow-up[J]. Ann Surg, 2016, 263(1): 82-7.

[11] Teitelbaum EN, Soper NJ, Santos BF, et al. Symptomatic and physiologic outcomes one year after peroral esophageal myotomy (POEM) for treatment of achalasia[J]. Surg Endosc, 2014, 28(12): 3359-65.

[12] Minami H, Isomoto H, Yamaguchi N, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: clinical impact of 28 cases[J]. Dig Endosc, 2014, 26(1): 43-51.

[13] von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study[J]. Gastroenterology, 2013, 145(2): 309-11.

[14] Stavropoulos SN, Modayil RJ, Brathwaite CE, et al. Per oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia: large single-center 4-year series by a gastroenterologist with emphasis on objective assessment of emptying, GERD, LES distensibility and post-procedural pain[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79(5): 472-3.

[15] 马晓冰, 令狐恩强, 王楠钧, 等. 短隧道POEM术在治疗Ling IIc型贲门失弛缓症中的作用[J].中华腔镜外科杂志: 电子版, 2014, 7(4): 271-4.

[16] 令狐恩强, 李惠凯, 彭丽华. 隧道横开口法内镜下食管肌层切开术治疗贲门失迟缓5例报道[J]. 中华腔镜外科杂志: 电子版, 2011, 4(5): 399-401.

[17] 令狐恩强, 李惠凯, 王向东, 等. 经口内镜下肌切开术联合球囊扩张术治疗贲门失弛缓症两例[J].中华腔镜外科杂志: 电子版, 2012, 5(5): 413-4.

[18] 令狐恩强, 李惠凯, 王向东, 等. 眼镜式经口内镜下肌切开术的可行性报道两例[J]. 中华腔镜外科杂志: 电子版, 2012, 5(5): 412.

[19] 令狐恩强, 王楠钧, 王向东, 等. 渐进全层肌切开式经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症41例临床疗效分析[J]. 中华腔镜外科杂志: 电子版, 2014, 31(8): 435-8.

[20] 令狐恩强, 李惠凯. 一种新的贲门失弛缓的内镜下分型[J]. 中华腔镜外科杂志:电子版, 2011, 4(5): 334-6.

[21] Inoue H, Sato H, Ikeda H, et al. Per-oral endoscopic myotomy: A series of 500 patients[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(2): 256-64.

[22] 翟亚奇, 令狐恩强, 李惠凯, 等. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的比较研究[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33 (9): 1399-1402.

[23] 令狐恩强, 丁 辉. 经口内镜下肌切开术手术操作方法[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2014, 1(2): 55-9.

[24] Minami H, Isomoto H, Yamaguchi N, et al. Peroral endoscopic myotomy(POEM) for diffuse esophageal spasm [J]. Endoscopy, 2014, Suppl 1UCTN(1): E79-E81.

[25] Kandulski A, Fuchs KH, Weigt J, et al. Jackhammer esophagus: high-resolution manometry and therapeutic approach using peroral endoscopic myotomy (POEM)[J]. Dis Esophagus, 2014 Jan 27. [Epub ahead of print].

[26] Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, et a1. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes[J]. Thorac Surg Clin, 2011, 21(4): 519-25.

[27] 周平红, 李全林, 姚礼庆. 开展经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的要点[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 29(11): 601-3

[28] Stavropoulos SN, Modayil R, Friedel D, et al. The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience[J]. Surg Endosc, 2013, 27(9): 3322-38.

[29] Stavropoulos SN, Modayil RJ, Brathwaite CE, et al. POEM (per oral endoscopic myotomy) for achalasia: excellent long-term safety and efficacy and durability in a large single center 4 year series[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(suppl 1): S619.

[30] Maselli R, Inoue H, Misawa M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) in a 3-year-old girl with severe growth retardation, achalasia, and down syndrome[J]. Endoscopy, 2012, 44 (Suppl 2) UCTN: E285-287.

[31] Chen WF, Zhou PH, Li QL, et al. Clinical impact of peroral endoscopic myotomy for achalasia of pediatric patients: a prospective single center study[J]. Endoscopy, 2012, 44: A11.

[32] Familiari P, Marchese M, Gigante G, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(6):794-7.

(编辑:吴锦雅)